



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b>  <b>A61K 9/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 98/31342</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 23 juillet 1998 (23.07.98)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/00070  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 15 janvier 1998 (15.01.98)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/00394                                      16 janvier 1997 (16.01.97)                                      FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> AIACHE, Jean-Marc [FR/FR]; 17, rue du Maréchal Galliéni, F-63000 Cler- mont-Ferrand (FR). GAUTHIER, Pascale [FR/FR]; 68, rue Blatin, F-63000 Clermont-Ferrand (FR). BOUGARET, Joël [FR/FR]; Rue de la Mairie, F-31570 Lanta (FR).  <b>(74) Mandataires:</b> MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim- beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> EFFERVESCENT MICROSPHERES AND METHOD FOR MAKING THEM  <b>(54) Titre:</b> MICROSPHERES EFFERVESCENTES ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION  <b>(57) Abstract</b>  <p>The invention concerns multilayer microspheres containing an acid substance, a basic substance and a water-soluble isolating agent which when it dissolves in water, after almost instant effervescence, brings about a homogeneous dispersion of the active principle. The invention also concerns a method for preparing such microspheres by rotational granulation on a fluid air bed associated with a system of tangential spraying of the wetting liquid.</p> <b>(57) Abrégé</b>  <p>La présente invention concerne des microsphères multicouches renfermant une substance acide, une substance basique et un agent isolant hydrosoluble dont la dissolution dans l'eau conduit, après effervescence quasi instantanée, à une solution ou une dispersion homogène de principe actif. La présente invention concerne également un procédé de préparation de telles microsphères par la méthode de rotogranulation en lit d'air fluidisé associée à un système de pulvérisation tangentielle du liquide de mouillage.</p>		

### **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

« MICROSPHERES EFFERVESCENTES ET LEUR PROCEDE DE  
FABRICATION »

La présente invention a pour objet des  
5 microsphères effervescentes multicouches et un procédé  
de préparation de telles microsphères.

Par microsphère, on entendra des microgranules  
formés d'un matériau support constituant une matrice où  
sont dispersés le ou les principes actifs éventuellement  
10 additionnés de substances auxiliaires. Conformément à la  
monographie des sphères de la Pharmacopée Européenne,  
les microsphères ont un diamètre médian inférieur à  
1,0 mm et supérieur ou égal à 1,0  $\mu\text{m}$ . Elles sont  
généralement destinées à la voie orale ou parentérale et  
15 sont utilisées soit en qualité de constituants d'une  
forme pharmaceutique, telle que les comprimés, soit  
telles quelles associées ou non à d'autres excipients,  
réparties ou non en doses unitaires, comme les sachets,  
les gélules ou la poudre pour préparation injectable.

20 Les formes effervescentes à usage  
pharmaceutique décrites dans l'art antérieur comprennent  
exclusivement les granulés et les comprimés obtenus par  
la compression de ces granulés.

Ces formes effervescentes sont destinées à  
25 être dispersées dans l'eau avant absorption. Leur  
délitement est assuré par un dégagement de dioxyde de  
carbone résultant de l'action d'un acide - en général un  
acide organique, le plus utilisé étant l'acide citrique  
- sur une base - en général un carbonate comme le  
30 bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium ou de  
lithium, le carbonate de calcium ou de magnésium ou

encore le carbonate de lysine pour éviter l'apport de sodium.

Les formes effervescentes connues comprennent également des adjuvants diluants (en général des 5 sucres), des liants, des édulcorants et des aromatisants.

La plupart des procédés classiques de préparation de formes effervescentes comprennent une étape de granulation de poudre, soit par voie humide, 10 soit par voie sèche.

La granulation par voie humide, malgré les difficultés qu'elle présente, est la méthode la plus employée.

Selon une première variante décrite dans 15 "Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, 53, 1524-25", les substances acide et basique, le ou les principes actifs et les adjuvants sont mélangés dans un lit d'air fluidisé. La granulation est amorcée en pulvérisant la poudre avec de l'eau distillée ou une solution aqueuse 20 de diphosphate. L'eau ainsi pulvérisée amorce une réaction d'effervescence qui permet la création de liaisons entre les particules de poudre. L'eau est pulvérisée jusqu'à ce que les granules atteignent la taille souhaitée. L'inconvénient de cette méthode est le 25 manque de reproductibilité des résultats dû à un mauvais contrôle de la réaction d'effervescence.

La demande de brevet EP 673 644 propose de contrôler la réaction d'effervescence du procédé décrit dans la référence précédente, en maintenant le taux 30 d'humidité de l'air d'alimentation du lit d'air fluidisé entre 0 et 1 g/m<sup>3</sup>, d'une part, et en évaporant l'eau nébulisée à la surface des granulés en formation tout en

continuant la pulvérisation d'eau, d'autre part. Les granulés sont séchés une fois la taille souhaitée atteinte. Cette demande décrit l'utilisation de l'eau ou d'un mélange hydroalcoolique comme liquide de mouillage.

5            Selon une deuxième variante décrite dans le brevet EP 369 228, les substances acide et basique sont granulées séparément puis mélangées après séchage. La mise en oeuvre de ce procédé est coûteuse.

          Dans la demande de brevet WO 96/19982  
10 décrivant un procédé de préparation de compositions effervescentes contenant de l'ibuprofène, l'étape de granulation ne concerne que la substance alcaline. Selon ce procédé, la substance alcaline granulée est mélangée à l'ibuprofène pulvérulent.

15            La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression de la poudre et le broyage-tamissage des comprimés de poudre. Ce procédé présente peu d'intérêt pour la préparation de formes effervescentes du fait de la nature chimique des  
20 produits induisant des phénomènes de collage.

          Le brevet FR 2 552 308 décrit un procédé de préparation d'un mélange effervescent par une méthode ne faisant pas intervenir d'étape de granulation.

          Selon le procédé décrit, le mélange  
25 effervescent contient au moins un acide organique solide cristallisé et au moins un carbonate libérant du CO<sub>2</sub> dans la réaction avec l'acide organique et se caractérise en ce que les cristaux de l'acide portent un revêtement contenant du carbonate de calcium et qui  
30 adhère à la surface des cristaux d'acide grâce à la couche de liaison formée par réaction partielle du carbonate de calcium du revêtement avec une couche

superficielle de chaque cristal d'acide. On prépare le mélange en chauffant l'acide organique dans de l'éthanol et de l'eau à 60°C environ dans un mélangeur sous une pression d'environ 0,1 bar ou inférieure et en  
5 introduisant le carbonate de calcium qu'on laisse réagir jusqu'à ce que la pression soit remontée jusqu'à 0,9 bar environ.

La présente invention concerne des microsphères effervescentes multicouches renfermant une  
10 substance acide, une substance basique et un agent isolant hydrosoluble dont la dissolution dans l'eau conduit, après effervescence quasi instantanée, à une solution ou une dispersion homogène de principe actif.

Selon une première variante, l'agent isolant  
15 hydrosoluble est dispersé dans la totalité de la masse de chaque microsphère, celle-ci présentant une structure bicouche : une couche de substance acide dans laquelle est dispersé l'agent isolant hydrosoluble et une couche de substance alcaline dans laquelle est dispersé l'agent  
20 isolant hydrosoluble.

Selon une deuxième variante, l'agent isolant hydrosoluble est sous la forme d'un film mince séparant les substances acide et alcaline. Chaque microsphère présente alors une structure tricouche : une couche de  
25 substance acide et une couche de substance alcaline séparée par une couche d'agent isolant hydrosoluble.

Que les microsphères présentent une structure bi- ou tricouche, l'agent isolant hydrosoluble remplit deux fonctions, celle de liant et celle de barrière  
30 isolante destinée à éviter une réaction d'effervescence entre la substance alcaline et la substance acide au cours du procédé de préparation mais aussi lors de la

conservation des microsphères quelles que soient les conditions de stockage.

L'agent isolant hydrosoluble est choisi parmi la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropyl cellulose, la  
5 méthyl cellulose, le lactose et le saccharose.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des microsphères effervescentes précédemment décrites utilisant la méthode de  
10 rotogranulation en lit d'air fluidisé.

L'intérêt de la rotogranulation appliquée à ces compositions effervescentes est l'enchaînement continu des opérations dans une seule et même enceinte qui, du fait des composants employés et de certaines  
15 précautions, n'induit aucune effervescence. De plus, cette technique de rotogranulation permet de modifier les proportions relatives des différents composés, en particulier les proportions molaires relatives des fractions acide et basique.

Le procédé selon l'invention permet en effet  
20 d'obtenir avantageusement des formes effervescentes dont la proportion relative des fractions alcaline et acide est inférieure à la proportion stoechiométrique pratiquée dans l'art antérieur pour des comprimés effervescents fabriqués par la méthode de granulation,  
25 sans que la qualité de l'effervescence ne soit altérée.

En particulier, la proportion relative des fractions alcaline et acide pratiquée dans le cadre du procédé selon l'invention est inférieure à 0,6, en particulier inférieur à 0,25.

30 Toutes les étapes du procédé selon l'invention sont conduites sous pression atmosphérique, sans système

de déshydratation particulier, ni précautions spécifiques.

L'appareil utilisé pour la mise en oeuvre du procédé de préparation des microsphères effervescentes est, par exemple, un appareil construit par la société Glatt sur lequel on adapte une cuve rotor.

Un tel appareil est décrit dans le brevet EP 0 505 319 que nous incluons comme référence à la présente demande.

La présente invention a tout d'abord pour objet un procédé de préparation de microsphères effervescentes présentant une structure bicouche selon la première variante décrite ci-dessus.

Ledit procédé est réalisé par rotogranulation en lit d'air fluidisé associée à un système de pulvérisation de poudre et un système de pulvérisation tangentielle de liquide de mouillage. Le procédé comprend deux étapes continues, une première étape de sphéronisation de microsphères à partir d'une poudre A et une deuxième étape de sphéronisation d'une poudre B sur les microsphères de poudre A, l'une des poudres A et B étant acide et l'autre alcaline et chacune d'elles pouvant contenir ou être constituée d'un ou plusieurs principes actifs.

Lors de la première sphéronisation, la poudre A est placée dans la cuve de rotogranulation en mouvement et mise en suspension dans le lit d'air. Les composants de la poudre A sont mélangés pendant cinq minutes et la température d'entrée d'air est stabilisée à une température  $T_0$ .

La poudre A ainsi malaxée est pulvérisée par un liquide de mouillage contenant l'agent isolant



hydrosoluble. Les microsphères de poudre A obtenues sont séchées en portant la température d'entrée d'air à Ts puis éventuellement tamisées avec un tamis 1000  $\mu\text{m}$ . Lors de la deuxième sphéronisation, la température d'entrée d'air est ramenée à To. La poudre B et le liquide de mouillage contenant l'agent isolant hydrosoluble sont ensuite simultanément pulvérisés sur les microsphères de poudre A séchées précédemment obtenues. La poudre B est pulvérisée par le biais du système de pulvérisation de poudre installé sur l'appareil Glatt. Les microsphères bicouches obtenues sont séchées en portant la température d'entrée d'air à Ts. Après séchage, les microsphères doivent être conditionnées rapidement mais une petite reprise d'humidité ne gêne pas la conservation.

Au cours des deux sphéronisations, le liquide de mouillage contenant l'agent isolant hydrosoluble est le même, par exemple de la polyvinylpyrrolidone (PVP) en solution dans un alcool ou un mélange hydro-alcoolique, en particulier de la PVP dissoute à 4 % en poids dans de l'éthanol à 60 % en volume.

Les microsphères bicouches obtenues selon le procédé de l'invention ont une granulométrie moyenne comprise entre 20 et 500  $\mu\text{m}$ .

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de microsphères effervescentes présentant une structure tricouche selon la deuxième variante décrite ci-dessus.

Ledit procédé est réalisé selon la méthode de rotogranulation en lit d'air fluidisé associée à un système de pulvérisation tangentielle de liquide de mouillage.

Le procédé comprend trois étapes continues, une première étape de sphéronisation de microsphères à partir d'une poudre A, une deuxième étape de sphéronisation d'un agent isolant hydrosoluble sur les  
5 microsphères de poudre A puis une troisième étape de sphéronisation d'une poudre B sur les microsphères A protégées par un film d'agent isolant hydrosoluble, l'une des poudres A et B étant acide et l'autre alcaline et chacune d'elles pouvant contenir ou être constituée  
10 d'un ou plusieurs principes actifs.

Lors de la première sphéronisation, la poudre A additionnée d'un liant, par exemple la PVP, est placée dans la cuve en mouvement et mise en suspension dans le lit d'air. Les composants de la poudre A sont mélangés  
15 pendant cinq minutes et la température d'entrée d'air est stabilisée à  $T_0$ . La poudre A ainsi malaxée est pulvérisée par un liquide de mouillage. Les microsphères de poudre A obtenues sont séchées en portant la température d'entrée d'air à  $T_s$ . Lors de la deuxième  
20 sphéronisation, la température d'entrée d'air est ramenée à  $T_0$ . L'agent isolant hydrosoluble est ajouté directement dans la cuve et le liquide de mouillage pulvérisé jusqu'à obtention des microsphères de poudre A recouvertes d'un film d'agent isolant hydrosoluble qui  
25 sont séchées en portant la température d'entrée d'air à  $T_s$ . Après séchage, les microsphères enrobées sont tamisées puis la poudre B est directement ajoutée dans la cuve de rotogranulation lorsque la température d'entrée d'air est stabilisée à  $T_0$ . On obtient les  
30 microsphères tricouches en pulvérisant les microsphères précédentes par un liquide de mouillage. Les microsphères tricouches obtenues sont séchées en portant

la température d'entrée d'air à Ts. Après séchage, les microsphères doivent être conditionnées rapidement mais une petite reprise d'humidité ne gêne pas la conservation.

5           Au cours des deux premières étapes, le liquide de mouillage est par exemple une solution hydroalcoolique, en particulier de l'éthanol à 60 % en volume. Au cours de la dernière étape, l'agent isolant hydrosoluble peut être introduit par le biais de la  
10 poudre B auquel cas le liquide de mouillage utilisé sera le même que lors des deux premières étapes, ou alors, l'agent isolant est introduit par le biais du liquide de mouillage qui sera une solution alcoolique ou hydroalcoolique contenant l'agent isolant, par exemple  
15 de la PVP dissoute à 4 % en poids dans de l'éthanol à 60 % en volume.

Les microsphères tricouches obtenues selon le procédé de l'invention ont une granulométrie moyenne comprise entre 200 et 1000  $\mu\text{m}$ .

20           Selon le procédé de fabrication de microsphères quelles soient bi- ou tricouches, la poudre de nature alcaline contient un bicarbonate de sodium ou tout autre carbonate employé habituellement dans la préparation de formes effervescentes, comme le carbonate  
25 acide de lithium, le carbonate monosodique, le carbonate glycine lithium, le carbonate monopotassique, le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium ; un ou plusieurs principes actifs si ces derniers présentent des caractéristiques alcalines ; tandis que la poudre de  
30 nature acide contient un acide organique, par exemple l'acide citrique ou un composé employé comme principe actif, par exemple l'acide ascorbique, l'acétylleucine

ou/et un ou plusieurs principes actifs si ces derniers présentent des caractéristiques acides.

Les poudres acide et alcaline peuvent en outre contenir un diluant, par exemple le lactose ou le  
5 Glucidex; des arômes et des édulcorants, par exemple l'arôme d'orange, l'acide citrique, le saccharinate de sodium ; des excipients divers.

Selon un mode de réalisation de l'invention, la poudre A est de nature alcaline et la poudre B de  
10 nature acide.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la poudre B est de nature alcaline et la poudre A de nature acide.

La pulvérisation du liquide de mouillage est  
15 effectuée au moyen d'une buse de 1,2 mm de diamètre, à un débit moyen compris entre 10 et 30 g/min. La température d'entrée d'air du lit fluidisé est comprise entre 55 et 65°C lors des étapes de sphéronisation (To) et comprise entre 75 et 85°C lors des phases de séchage  
20 (Ts).

Les microsphères obtenues selon le procédé de l'invention contiennent 5 à 75 % de substance alcaline, 10 à 75 % de substance acide, 3 à 15 % d'agent isolant hydrosoluble, 5 à 50 % de diluant, 1 à 30 % d'arômes et  
25 d'édulcorants.

L'humidité relative des microsphères obtenues selon le procédé de l'invention mesurée pendant quinze minutes par la méthode de la balance infrarouge à 90°C est comprise entre 1 et 2 % à la sortie de la cuve de  
30 rotogranulation.

Le rendement total du procédé est calculé à partir de la fraction de particules de taille inférieure

à 2500  $\mu\text{m}$ , le rendement utile des sphères correspond à la fraction de particules comprise entre 200 et 1000  $\mu\text{m}$ , pour le procédé de préparation de microsphères tricouches, entre 20 et 500  $\mu\text{m}$  pour le procédé de  
5 préparation de microsphères bicouches.

La faisabilité du procédé selon l'invention est évaluée selon la facilité d'obtention des microsphères, la vitesse de réalisation d'un lot et le rendement de chaque étape.

10 L'analyse des lots comporte l'analyse granulométrique d'un échantillon de 100 g de sphères par la méthode des tamis superposés (échantillon provenant de la fraction totale d'un lot), puis une étude morphologique des microsphères obtenues portant sur  
15 l'aspect global, la sphéricité, la cohésion et la régularité des particules est effectuée par examen à la loupe binoculaire.

Selon une variante de l'invention, les microsphères effervescentes bi- ou tricouches sont  
20 fabriquées par la technique de montage associée à un système de pulvérisation tangentielle de liquide de mouillage. La poudre A et la poudre B peuvent être successivement montées sur de sphères de principe actif enrobées d'agent isolant hydrosoluble, ou sur des  
25 neutres.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les pourcentages sont exprimés en poids.

Exemple 1 : Microsphères effervescentes bicouches  
contenant de l'acide ascorbique (vitamine C)

On prépare des microsphères alcalines sur lesquelles on dépose le principe actif acide (vitamine C).

Le tableau ci-après donne le détail de la formulation utilisée.

FORMULATION	COMPOSANT	POURCENTAGE
Poudre A		
Composé alcalin	Bicarbonate de sodium	20 %
Diluant	Lactose	6 %
Edulcorant	Glucidex 6®	6 %
Poudre B		
Composé acide	Acide ascorbique	50 %
Principe actif		
Arôme	Arôme orange	1 %
Edulcorants	Saccharinate de sodium	0,3 %
	Glucidex 6®	6,35 %
Diluant	Lactose	6,35 %

Le liquide de mouillage utilisé au cours des deux rotogranulations successives est une solution hydroalcoolique de PVP contenant 4 % de PVP dans de l'éthanol à 60 % en volume.

Ce mélange est pulvérisé à un débit moyen de 25 grammes par minutes.

Dans cette formulation, le lactose est associé en part égale au Glucidex 6®, il est toutefois possible  
5 d'employer le lactose seul.

Les formulations de poudres A et B ont été réalisées sur des lots de taille variable de 1000 à 5000 g avec, selon les cas, utilisation d'un matériel de la société Glatt.

10 Les sphères effervescentes obtenues présentent un aspect assez régulier et une granulométrie majoritaire des fractions comprises entre 200 et 500 µm. L'humidité relative est de 1,6 % à la sortie de la cuve de rotogranulation.

15

Exemple 2 : Microsphères effervescentes bicouches  
contenant de l'acétylleucine

On prépare des microsphères alcalines sur lesquelles on dépose le principe actif acide  
20 (acétylleucine) dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1.

Le tableau ci-dessous donne le détail de la formulation utilisée.

25

30

FORMULATION	COMPOSANT	POURCENTAGE
Poudre A		
Composé alcalin	Bicarbonate de sodium	20 %
Diluant	Lactose	9,85 %
Poudre B		
Composé acide	Acétylleucine	50 %
Principe actif		
Arôme	Arôme orange	1 %
Edulcorant	Saccharinate de sodium	0,3 %
Diluant	Lactose	9,85 %

La répartition granulométrique du lot est  
5 majoritaire pour les fractions 25 à 500 µm.

L'humidité relative est de 1,9 % à la sortie  
de la cuve de rotogranulation.

Selon la taille des lots variant de  
1000 à 10000 g, un appareil GPCG 1 ou GPCG 5 de la  
10 société Glatt avec un montage d'une cuve rotor.

Exemple 3 : Microsphères effervescentes tricouches  
contenant de l'acide ascorbique (vitamine C)

On fabrique des microsphères effervescentes  
15 tricouches comprenant un coeur alcalin isolé du principe  
actif acide, l'acide ascorbique, par un film de PVP.



FORMULATION	COMPOSANT	POURCENTAGE
Poudre A		
Composé alcalin	Bicarbonate de sodium	25 %
Liant	PVP K30	1,316 %
Diluant	Lactose	7,950 %
Agent isolant hydrosoluble	PVP K30	6,958 %
Poudre B		
Composé acide	Acide ascorbique	50 %
Principe actif		
Arôme	Arôme orange	1 %
Edulcorants	Saccharinate de sodium	0,2 %
	Acide citrique	1 %
Diluant	Lactose	6,950 %

L'essai est réalisé dans un appareil de type  
 5 GPCG1 de la société Glatt avec le montage de la cuve rotor.

On pulvérise au total lors des trois étapes, 1460 g d'éthanol à 60 % en volume, à un débit moyen de 15 grammes par minute.

10

La taille du lot final est de 1000 g.

Le rendement utile correspondant à la fraction de particules comprise entre 200 et 1000  $\mu\text{m}$  est de 65 %. L'humidité relative est de 1,5 % à la sortie de la cuve.

REVENDICATIONS

1. Microsphères effervescentes multicouches renfermant une substance acide, une substance basique et un agent isolant hydrosoluble dont la dissolution dans  
5 l'eau conduit, après effervescence quasi instantanée, à une solution ou une dispersion homogène de principe(s) actif(s), caractérisées en ce que les substances acide et basique contiennent ou sont constituées de principe(s) actif(s).
- 10 2. Microsphères selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'agent isolant hydrosoluble est dispersé dans la totalité de la masse de chaque microsphère.
- 15 3. Microsphères selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'agent isolant hydrosoluble est sous la forme d'un film mince séparant les substances acide et basique.
- 20 4. Microsphères selon les revendications 1 à 3, caractérisées en ce que l'agent isolant hydrosoluble est choisi parmi la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropyl cellulose, la méthyl cellulose, le lactose et le saccharose.
- 25 5. Procédé de préparation de microsphères selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il utilise la méthode de rotogranulation en lit d'air fluidisé.
- 30 6. Procédé de préparation de microsphères selon la revendication 1 ou 2, par la méthode de rotogranulation en lit d'air fluidisé associée à un système de pulvérisation de poudre et un système de pulvérisation tangentielle de liquide de mouillage, caractérisé en ce qu'il comprend deux étapes continues,

une première étape de sphéronisation de microsphères à partir d'une poudre A et une deuxième étape de sphéronisation d'une poudre B sur les microsphères de poudre A, l'une des poudres A et B étant acide et  
5 l'autre alcaline.

7. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la poudre A est directement introduite dans la cuve de rotogranulation puis pulvérisée par un liquide de mouillage contenant l'agent  
10 isolant hydrosoluble, tandis que la poudre B et un liquide de mouillage contenant l'agent isolant hydrosoluble sont simultanément et respectivement pulvérisés via le système de pulvérisation de poudre et le système de pulvérisation tangentielle de liquide.

15 8. Procédé selon les revendications 6 et 7, caractérisé en ce que les microsphères obtenues ont une granulométrie moyenne comprise entre 20 et 500  $\mu\text{m}$ .

9. Procédé de préparation de microsphères selon la revendication 1 ou 3, par la méthode de rotogranulation en lit d'air fluidisé associée à un  
20 système de pulvérisation tangentielle de liquide de mouillage, caractérisé en ce qu'il comprend trois étapes continues, une première étape de sphéronisation de microsphères à partir d'une poudre A, une deuxième étape  
25 de sphéronisation d'un agent isolant hydrosoluble sur les microsphères de poudre A puis une troisième étape de sphéronisation d'une poudre B sur les microsphères A protégées par un film d'agent isolant hydrosoluble, l'une des poudres A et B étant acide et l'autre  
30 alcaline.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la poudre A et l'agent isolant

hydrosoluble sont pulvérisés par une solution alcoolique ou hydroalcoolique.

11. Procédé selon les revendications 9 et 10, caractérisé en ce que la poudre B contient l'agent  
5 isolant hydrosoluble et est pulvérisée par une solution alcoolique ou hydroalcoolique.

12. Procédé selon les revendications 9 et 10, caractérisé en ce que la poudre B est pulvérisée par un  
liquide de mouillage contenant l'agent isolant  
10 hydrosoluble.

13. Procédé selon les revendications 9 à 12, caractérisé en ce que les microsphères obtenues ont une granulométrie moyenne comprise entre 200 et 1000  $\mu\text{m}$ .

14. Procédé selon la revendication 7 ou 12, caractérisé en ce que le liquide de mouillage contenant  
15 l'agent isolant hydrosoluble est de la polyvinylpyrrolidone en solution dans un alcool ou un mélange hydroalcoolique, en particulier de la polyvinylpyrrolidone dissoute à 4 % en poids dans de  
20 l'éthanol à 60 % en volume.

15. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que la poudre de nature alcaline contient un bicarbonate de sodium ou tout autre carbonate employé habituellement dans la préparation de  
25 formes effervescentes, comme le carbonate acide de lithium, le carbonate monosodique, le carbonate glycine lithium, le carbonate monopotassique, le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium ; un ou plusieurs principes actifs si ces derniers présentent des  
30 caractéristiques alcalines.

16. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que la poudre de nature acide contient

un acide organique, par exemple l'acide citrique ou un composé employé comme principe actif, par exemple l'acide ascorbique, l'acétylleucine ou/et un ou plusieurs principes actifs si ces derniers présentent  
5 des caractéristiques acides.

17. Procédé selon la revendication 15 ou 16, caractérisé en ce que les poudres de natures alcaline et acide contiennent en outre un diluant, par exemple le lactose ou le Glucidex® ; des arômes et des édulcorants,  
10 par exemple l'arôme d'orange, l'acide citrique, le saccharinate de sodium ; des excipients divers.

18. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que les microsphères obtenues contiennent 5 à 75 % de substance alcaline, 10 à 75 % de  
15 substance acide, 3 à 15 % d'agent isolant hydrosoluble, 5 à 50 % de diluant, 1 à 30 % d'arômes et d'édulcorants.

19. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que la poudre A est de nature alcaline et la poudre B de nature acide.

20. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que la poudre A est de nature acide et la poudre B de nature alcaline.

21. Procédé selon la revendication 7, 10, 11 ou 12, caractérisé en ce que la pulvérisation par le  
25 liquide de mouillage est effectuée au moyen d'une buse de 1,2 mm de diamètre, à un débit moyen compris entre 10 et 30 g/min.

22. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que la température d'entrée d'air du  
30 lit fluidisé est comprise entre 55 et 65°C lors des étapes de sphéronisation, et entre 75 et 85°C lors des

phases de séchage associées aux étapes de sphéronisation.

23. Procédé selon la revendication 6 ou 9, caractérisé en ce que l'humidité relative des  
5 microsphères obtenues est comprise entre 1 et 2 % à la sortie de la cuve de rotogranulation.

24. Procédé de préparation de microsphères selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il utilise la technique de montage associée à un système de  
10 pulvérisation tangentielle de liquide de mouillage.

25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que la poudre A et la poudre B sont successivement montées sur des sphères de principe actif enrobées d'agent isolant hydrosoluble, ou sur des  
15 neutres.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00070

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 670 160 A (GERGELY, GERHARD) 6 September 1995 see claims 1,2,4 see page 3, line 45 - line 49 ----	1-25
A	EP 0 415 326 A (SS PHARMACEUTICAL CO.) 6 March 1991 see claims 1,4 see page 4, line 14 - line 20 see page 6; example 5 -----	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 1998

Date of mailing of the international search report

10/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00070

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 670160	A	06-09-1995	AU 681256 B	21-08-1997
			AU 1811495 A	18-09-1995
			BR 9506964 A	09-09-1997
			CA 2183952 A	08-09-1995
			CN 1142182 A	05-02-1997
			CZ 9602519 A	15-01-1997
			DE 670160 T	14-03-1996
			WO 9523594 A	08-09-1995
			FI 963385 A	30-10-1996
			HU 75677 A	28-05-1997
			JP 9509669 T	30-09-1997
			NO 963588 A	31-10-1996
			NZ 281228 A	24-06-1997
			PL 316113 A	23-12-1996
EP 415326	A	06-03-1991	JP 2523384 B	07-08-1996
			JP 3227916 A	08-10-1991
			JP 2616822 B	04-06-1997
			JP 3090030 A	16-04-1991
			CA 2023493 A	01-03-1991
			DE 69012932 D	03-11-1994
			DE 69012932 T	04-05-1995
			US 5204087 A	20-04-1993

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 98/00070

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 670 160 A (GERGELY, GERHARD) 6 septembre 1995 voir revendications 1,2,4 voir page 3, ligne 45 - ligne 49 ---	1-25
A	EP 0 415 326 A (SS PHARMACEUTICAL CO.) 6 mars 1991 voir revendications 1,4 voir page 4, ligne 14 - ligne 20 voir page 6; exemple 5 -----	1-25

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 juin 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/06/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à : Membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 98/00070

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
EP 670160 A	06-09-1995	AU 681256 B	21-08-1997
		AU 1811495 A	18-09-1995
		BR 9506964 A	09-09-1997
		CA 2183952 A	08-09-1995
		CN 1142182 A	05-02-1997
		CZ 9602519 A	15-01-1997
		DE 670160 T	14-03-1996
		WO 9523594 A	08-09-1995
		FI 963385 A	30-10-1996
		HU 75677 A	28-05-1997
		JP 9509669 T	30-09-1997
		NO 963588 A	31-10-1996
		NZ 281228 A	24-06-1997
		PL 316113 A	23-12-1996
EP 415326 A	06-03-1991	JP 2523384 B	07-08-1996
		JP 3227916 A	08-10-1991
		JP 2616822 B	04-06-1997
		JP 3090030 A	16-04-1991
		CA 2023493 A	01-03-1991
		DE 69012932 D	03-11-1994
		DE 69012932 T	04-05-1995
		US 5204087 A	20-04-1993